
Inhaltsverzeichnis

- 1 Grundlagen und Prinzipien der Alloimmunität und ihrer Suppression**
- 1.1 Einführung 1**
- 1.2 Die Antwort der Zelle auf schädigende Einflüsse von außen am Beispiel der Stressantwort (Hitze-Schock-Antwort) unter Ausbildung von „Schädigungs- bzw. Gefahrenmolekülen“ als Auslöser immunologischer Abwehrvorgänge 5**

1.3 Das angeborene Immunsystem 7

- 1.3.1 Allgemeines 7
- 1.3.2 Expression von „Toll-like“ Rezeptoren (TLRs) auf Zellen des angeborenen Immunsystems und ihre exogenen und endogenen Liganden 8
- 1.3.3 Regulierung und Aktivierung humaner dendritischer Zellen über Toll-like Rezeptoren: die Brücke von der angeborenen Immunität zur erworbenen adaptiven Immunität 11

1.4 Die adaptive erworbene Alloimmunität

- 1.4.1 Allgemeines 15
- 1.4.2 Einige historische Streiflichter 16
- 1.4.3 Afferenter Schenkel der Alloimmunantwort: Alloerkennung und Alloaktivierung (Zusammenspiel von aktivierten Zellen des angeborenen Immunsystems von Spender und Empfänger mit naiven T-Lymphozyten der erworbenen Immunantwort beim Empfänger) 20
 - 1.4.3.1 Allgemeines 20
 - 1.4.3.2 Allogene Transplantationsantigene – Histokompatibilitätsantigene – T-Zell-Rezeptor und Alloreaktivität – akzesorische Lymphozytenmoleküle 21

- 1.3.4 Regulierung und Aktivierung vaskulärer Zellen der angeborenen Immunität über Toll-like Rezeptoren und ihr Beitrag zur Entwicklung der Arteriosklerose 13

antwort 15

- 1.4.3.3 Mechanismen der spezifischen Stimulierung von T-Lymphozyten durch aktivierte dendritische Zellen der angeborenen Immunität: die (Allo-)Antigen-Präsentation (Re-Präsentation, Kreuz-Präsentation) 30
- 1.4.3.4 Mechanismen der Kostimulierung von T-Lymphozyten durch aktivierte dendritische Zellen der angeborenen Immunität – ein „Ping-Pong-Spiel“ 33
- 1.4.3.5 Adhäsionsmechanismen bei der Interaktion zwischen dendritischen Zellen und T-Lymphozyten: die „immunologische Synapse“ 36

- 1.4.3.6 Direkter und indirekter Reaktionsweg der Alloerkennung/Alloaktivierung („Y-Szenario“) 37
- 1.4.4 Zentrale Phase der Alloimmunantwort: Zellteilung, Differenzierung und klonale Expansion von T- und B-Lymphozyten im lymphatischen Gewebe unter dem Einfluss von Zytokinen und Chemokinen 40
 - 1.4.4.1 Allgemeines 40
 - 1.4.4.2 Ausbildung und Entwicklung der T-Zell-Antworten im lymphatischen Gewebe unter dem Einfluss von Zytokinen und Zytokinrezeptoren 41
 - 1.4.4.3 Ausbildung und Entwicklung der B-Zell-Antwort/Plasmazell-Antwort im germinalen Zentrum der Lymphfollikel des lymphatischen Systems 47

1.5 Die chronische Transplantatabstoßung oder besser: chronische Transplantatreaktion

- 1.5.1 Allgemeines 77
- 1.5.2 Ätiopathogenese 77
- 1.5.3 Immunologische Risikofaktoren 79
 - 1.5.3.1 Akute Abstoßungskrisen 79
 - 1.5.3.2 Chronische Antikörper-vermittelte Alloimmunprozesse 80
 - 1.5.3.3 HLA-Mismatch 81
- 1.5.4 Nicht-immunologische Risikofaktoren 81

1.6 Die Rolle der Transplantatschädigung des Immunsystems als Wegbereiter für akute und chronischen Transplantatabstoßung

- 1.6.1 Vorbemerkung 85
- 1.6.2 Intrazellulär veränderte Proteine als Folge einer Zellschädigung mit nachfolgender Induktion von Stressproteinen („Schadensmolekülen“ bzw. „Gefahrenmolekülen“) und konsekutiver Aktivierung des angeborenen Immunsystems 85
- 1.6.3 Transplantatschädigung und die Rolle von Hitze-Schock-Proteinen bei der Aktivierung der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger

-
- 1.4.4.4 Transduktions-, Transkriptions- und Translationswege, die über die Signale 1, 2 und 3 den T-Zell-Zyklus initiieren und damit zum Start der T-Zell-(B-Zell-)Teilung führen 54
 - 1.4.5 Efferenter Schenkel der Alloimmunantwort 62
 - 1.4.5.1 Allgemeines 62
 - 1.4.5.2 Zelluläre Mechanismen der Zerstörung allogener Transplantate 63
 - 1.4.5.3 Chemokine – Chemokinrezeptoren: die „Schlüssel“ zum Erfolg einer zielgerechten Migration der efferenten Zellen ins Transplantat 70
 - 1.4.5.4 Humorale Alloantikörper-vermittelte Mechanismen bei der Zerstörung von Zielzellen im Transplantat 72
 - 1.4.5.5 Klinische Kriterien akuter alloimmunologischer Abstoßungsprozesse 75

ung – tatdysfunktion 77

- 1.5.4.1 Hohes Spenderalter 81
- 1.5.4.2 Postischämischer Reperfusionsschaden 82
- 1.5.4.3 CMV-Infektionen 82
- 1.5.4.4 Lipoprotein-Anomalien 83
- 1.5.4.5 Bluthochdruck 83
- 1.5.5 Ausblick 84

ung bei der Aktivierung des angeborenen r die Entwicklung der akuten oßung 85

- als Ausgangspunkt für die Initiierung der Alloimmunantwort 86
- 1.6.3.1 Möglichkeiten der Spenderorganschädigung und Nachweis von Hitze-Schock-Proteinen im Transplantat 86
- 1.6.3.2 Die Mittlerrolle von Hitze-Schock-Proteinen in ihrer Funktion als „Schadensmoleküle“ bei der Aktivierung der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger 88

-
- 1.6.3.3 Hitze-Schock-Protein-induzierte effiziente Präsentation von Spenderantigenen durch von Spender und Empfänger abstammende dendritische Zellen 89
 - 1.6.3.4 Hochregulierung von kostimulierenden und inflammatorische Kapazitäten der von Spender und Empfänger abstammenden dendritischen Zellen 91
 - 1.6.3.5 Konklusion 92
 - 1.6.4 Transplantatschädigung und die Rolle von Hitze-Schock-Proteinen bei der Aktivierung vaskulärer Zellen des an-

 - 1.7 Das Traumziel aller Transplantologen einer Immuntoleranz 101**
 - 1.7.1 Allgemeines 101
 - 1.7.2 Zentrale Immuntoleranz 102
 - 1.7.3 Periphere Immuntoleranz 104

 - 1.8 Autoimmunantwort – Autoimmunerkrankungen**
 - 1.8.1 Allgemeines 109
 - 1.8.2 Hypothesen zur Ausbildung einer Autoimmunantwort 110
 - 1.8.2.1 Störung in der Kontrolle der Selbst-Toleranz durch Regulator-T-Zellen 110
 - 1.8.2.2 Dysregulierte Expression von Selbst-Antigenen im Zuge von Infektionen und die Rolle der angeborenen Immunität 111
 - 1.8.3 Autoimmunerkrankungen 113

 - 1.9 Prinzipien der Immunsuppression**
 - 1.9.1 Vorbemerkung 119
 - 1.9.2 Eingriffe in Vorgänge und Mechanismen der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger: die Zukunft! 119
 - 1.9.3 Eingriffe in Vorgänge und Mechanismen der Alloimmunantwort beim Empfänger: die Vergangenheit und die Gegenwart! 120
 - 1.9.3.1 Schädigung der Struktur des sekundären lymphatischen Systems 120

geborenen Immunsystems vom Spender als Ausgangspunkt für die Mitwirkung bei der Entwicklung einer chronischen Abstoßung 92

- 1.6.4.1 Allgemeines 92
- 1.6.4.2 Akutes Ereignis: der postischämische Reperfusionsschaden 93
- 1.6.4.3 Chronisch-krankhafte Zustände (Hypertension, Hyperlipidämie, Viruserkrankungen) und Verabreichung xenobiotischer Immunsuppressiva 94
- 1.6.5 Ausblick 98

en: Induktion

- 1.7.4 Angeborenes Immunsystem, dendritische Zellen und Immuntoleranz 106
- 1.7.5 Konklusion 108

erkrankungen 109

- 1.8.3.1 Allgemeines 113
- 1.8.3.2 Zelluläre und humorale Autoaktivität und Organschädigung: Beispiele 113
- 1.8.3.3 Genetische Beeinflussung der Autoimmunität 114
- 1.8.3.4 Beeinflussung der Autoimmunität durch „umgebende“ Gewebeschädigung 116
- 1.8.4 Konklusion 117

119

- 1.9.3.2 Lymphozytendepletion 120
- 1.9.3.3 Beeinträchtigung/Hemmung der Lymphozytenfunktion bzw. Lymphozyten-
teilung: Inhibition von Signal 1, 2 und
3 zur Lymphozytenaktivierung 121
- 1.9.3.4 Beeinflussung der Wanderung von
dendritischen Zellen und Lymphozyten
durch Hemmung der Expression von
Chemokinen, Chemokinrezeptoren,
Adhäsionsmolekülen und „Homing-
Rezeptoren“ 122

- 1.9.4 Wege und Möglichkeiten immunsuppressiver Maßnahmen 123
 - 1.9.4.1 Allgemeines 123
 - 1.9.4.2 Ionisierende Strahlen 123
 - 1.9.4.3 Ductus-thoracicus-Drainage 124
 - 1.9.4.4 Milzexstirpation 125
 - 1.9.4.5 Plasmapherese, Apherese, Plasmaaustausch, Immunadsorption 125
 - 1.9.4.6 Intravenöse Verabreichung hoher Dosen polyvalenter humaner Immunglobuline 126

1.10 Der Preis für die Immunsuppression

- 1.10.1 Allgemeines 129
- 1.10.2 Immundefizienz-induzierte Komplikationen 129
 - 1.10.2.1 Infektionen 129
 - 1.10.2.2 Tumoren 133
 - 1.10.2.3 Vermeidung von Immundefizienz-Komplikationen 136
- 1.10.3 Intrinsische Medikamententoxizität (nicht-immune Toxizität) 137

1.11 Experimentelle und klinische Entw. Substanzen 139

1.12 Überwachung der Immunsuppression

- 1.12.1 Klinische Kriterien 143
- 1.12.2 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 144
 - 1.12.2.1 Allgemeines 144
 - 1.12.2.2 Pharmakokinetische Kriterien 144

1.13 Literaturverzeichnis 149

2 Immunsuppressive Medikamente

2.1 Konventionelle immunsuppressive Antilymphozytenglobuline 161

- 2.1.1 Einleitung 161
- 2.1.2 Glukokortikosteroide 162
 - 2.1.2.1 Vorbemerkung 162
 - 2.1.2.2 Geschichte 162
 - 2.1.2.3 Wirkungsmechanismus 163
 - 2.1.2.4 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen:

-
- 1.9.4.7 Spendervorbehandlung – Empfängerbehandlung mit dem Ziel, Transplantat-schädigende Einflüsse zu verhindern und damit die Aktivierung der angeborenen Immunsysteme bei Spender und Empfänger zu vermeiden 127
 - 1.9.4.8 Medikamentöse Immunsuppression 128

on 129

- 1.10.4 Ambivalente Wirkung von Immunsuppressiva: Suppression immunologischer Prozesse, aber Mitwirkung bei der Entwicklung des chronischen Transplantatversagens und Verschleierung akut-entzündlicher Erkrankungen 138

Entwicklung immunsuppressiv wirkender

Entwicklung in Klinik und Praxis 143

- 1.12.2.3 Pharmakodynamische Kriterien 145
- 1.12.2.4 Pharmakogenetische und pharmakogenomische Kriterien 146

Immunsuppressive Medikamente – xenogene polyklonale

Wirksamkeit und Verträglichkeit 167

- 2.1.2.5 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 176
- 2.1.2.6 Ausblick 178
- 2.1.3 Azathioprin 178
- 2.1.3.1 Vorbemerkung 178

-
- 2.1.3.2 Geschichte 178
 - 2.1.3.3 Struktur, experimentelle Entwicklung und Wirkungsmechanismus 181
 - 2.1.3.4 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 183
 - 2.1.3.5 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 186
 - 2.1.3.6 Zum Phänomen des Überlebens von Azathioprin in der Ciclosporin-Ära 189
 - 2.1.4 Cyclophosphamid 190
 - 2.1.4.1 Allgemeines 190
 - 2.1.4.2 Experimentelle Daten und klinische Anwendung 190
 - 2.1.4.3 Nebenwirkungsprofil und Ausblick 191
 - 2.1.5 Methotrexat 191
 - 2.1.5.1 Allgemeines 191
 - 2.1.5.2 Experimentelle Daten und klinische Anwendung 192

2.2 Calcineurin-hemmende immunsuppressive monoklonaler Anti-T-Zell-Rezeptorantagonisten

- 2.2.1 Einleitung 219
- 2.2.2 Ciclosporin 219
 - 2.2.2.1 Vorbemerkung 219
 - 2.2.2.2 Geschichte 220
 - 2.2.2.3 Experimentelle Entwicklung 222
 - 2.2.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 227
 - 2.2.2.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 231
 - 2.2.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 252
 - 2.2.2.7 Konklusion 269
- 2.2.3 Tacrolimus 270
 - 2.2.3.1 Vorbemerkung 270
 - 2.2.3.2 Geschichte 270
 - 2.2.3.3 Experimentelle Entwicklung 272
 - 2.2.3.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 274
 - 2.2.3.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 277

- 2.1.5.3 Nebenwirkungsprofil
und Ausblick 193
- 2.1.6 Xenogene polyklonale Antilympho-
zytenseren (ALS) – Antilymphozyten-
globuline (ALG) 193
 - 2.1.6.1 Vorbemerkung 193
 - 2.1.6.2 Geschichte 194
 - 2.1.6.3 Experimentelle Studien 196
 - 2.1.6.4 Immunogenität xenogener polyklona-
ler Antilymphozytenseren – Induktion
anaphylaktischer Reaktionen durch
das Fremdserum 196
 - 2.1.6.5 Wirkung/Wirkungsmechanis-
mus 197
 - 2.1.6.6 Klinische Entwicklung und Therapie
bei Organtransplantationen:
Wirksamkeit und Verträglich-
keit 201
- 2.1.7 Konklusion 211
- 2.1.8 Literaturverzeichnis
zu Kapitel 2.1 212

ppressive Medikamente – or-Antikörper 219

- 2.2.3.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-
wachung 294
- 2.2.3.7 Konklusion 301
- 2.2.4 Der monoklonale antilymphozytäre
Antikörper Muromonab-CD3
(OKT3) 302
 - 2.2.4.1 Vorbemerkung 302
 - 2.2.4.2 Geschichte 302
 - 2.2.4.3 Herstellung 303
 - 2.2.4.4 Struktur und
Wirkungsmechanismus 304
 - 2.2.4.5 Klinische Entwicklung und Therapie
bei Organtransplantationen: Wirksam-
keit und Verträglichkeit 305
 - 2.2.4.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-
wachung 310
 - 2.2.4.7 Konklusion 311
- 2.2.5 Ausblick 311
- 2.2.6 Literaturverzeichnis
zu Kapitel 2.2 312

2.3 mTOR-hemmende immunsuppressiva**Anti-T-Zell-Antikörper (Anti-CD25)**

- 2.3.1 Einleitung 329
- 2.3.2 Sirolimus (ehemals: Rapamycin) 329
 - 2.3.2.1 Vorbemerkung 329
 - 2.3.2.2 Geschichte 330
 - 2.3.2.3 Experimentelle Entwicklung 332
 - 2.3.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 336
 - 2.3.2.5 Entwicklung und Therapie bei Organtransplantation: Wirksamkeit und Verträglichkeit 342
 - 2.3.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 356
- 2.3.3 Everolimus 364
 - 2.3.3.1 Vorbemerkung 364
 - 2.3.3.2 Geschichte 364
 - 2.3.3.3 Experimentelle Entwicklung 364
 - 2.3.3.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 366
 - 2.3.3.5 Klinische Entwicklung 366
 - 2.3.3.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 372
 - 2.3.3.7 Konklusion 376
- 2.3.4 Andere Indikationsgebiete der beiden mTOR-Inhibitoren 376
 - 2.3.4.1 Behandlung der Arteriosklerose 376
 - 2.3.4.2 Maligne Erkrankungen 377
 - 2.3.4.3 Überschießende Fibrosierungsprozesse 378
- 2.3.5 Konklusion: mTOR-Inhibitoren 378
- 2.3.6 Daclizumab (monoklonaler humanisierter antilymphozytärer Anti-Inter-

2.4 IMPDH-hemmende immunsuppressiva

- 2.4.1 Einleitung 403
- 2.4.2 Mycophenolatmofetil 404
 - 2.4.2.1 Vorbemerkung 404
 - 2.4.2.2 Geschichte 404
 - 2.4.2.3 Experimentelle Entwicklung 405
 - 2.4.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 408
 - 2.4.2.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 418
 - 2.4.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 432

sive Medikamente – monoklonale -Antikörper) 329

leukin-2-Rezeptor-Antikörper = Anti-
CD25-Antikörper) 379

2.3.6.1 Vorbemerkung 379

2.3.6.2 Geschichte 380

2.3.6.3 Struktur und Herstellung (Humanisie-
rung) 381

2.3.6.4 Wirkungsmechanismus 382

2.3.6.5 Klinische Entwicklung und Therapie
bei Organtransplantation: Wirksamkeit
und Verträglichkeit 383

2.3.6.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-
wachung 385

2.3.6.7 Konklusion 386

2.3.7 Basiliximab (monoklonaler chimärisier-
ter antilymphozytärer Anti-Interleukin-
2-Rezeptor-Antikörper = Anti-CD25-
Antikörper) 386

2.3.7.1 Vorbemerkung 386

2.3.7.2 Geschichte 387

2.3.7.3 Struktur und Herstellung (Chimärisie-
rung) 387

2.3.7.4 Wirkungsmechanismus 387

2.3.7.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei
Organtransplantation: Wirksamkeit
und Verträglichkeit 388

2.3.7.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-
wachung 391

2.3.7.7 Konklusion 392

2.3.8 Literaturverzeichnis
zu Kapitel 2.3 393

sive Medikamente 403

2.4.3 Magensaftresistentes Mycophenolat-
Natrium 437

2.4.3.1 Vorbemerkung 437

2.4.3.2 Klinische Entwicklung und Therapie bei
Organtransplantation: Wirksamkeit
und Verträglichkeit 438

2.4.3.3 Therapeutische Arzneimittel-Über-
wachung 442

2.4.3.4 Konklusion 443

2.4.4 Mizoribin 444

2.4.5 Ausblick: IMPDH-Inhibitoren 444

2.4.6 Literaturverzeichnis zu Kapitel
2.4 445

2.5 DHODH-hemmende Immunsuppressiva

- 2.5.1 Einleitung 451
- 2.5.2 Leflunomid 451
 - 2.5.2.1 Vorbemerkung 451
 - 2.5.2.2 Geschichte 452
 - 2.5.2.3 Experimentelle Entwicklung 453
 - 2.5.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 453
 - 2.5.2.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantation: Wirksamkeit und Verträglichkeit 455

3 Derzeitige und zukünftige Immunsuppression aus meiner Sicht

3.1 Vorbemerkung 461

3.2 Die maßgeschneiderte, individuelle Immunsuppression bei organtransplantierten Patienten

- 3.2.1 Ziele einer maßgeschneiderten Immunsuppression 463
- 3.2.2 Instrumente zum „Maßschneiden“ 463
 - 3.2.2.1 Das Hauptinstrument: das Wissen um ein risikoloses, komplikationsarmes und optimales Langzeitüberleben von Empfänger und Spenderorgan 363
 - 3.2.2.2 Hilfsinstrumente zur Beurteilung der Wirksamkeit einer geplanten immunsuppressiven Therapie 464
 - 3.2.2.3 Hilfsinstrumente zur zusätzlichen Beurteilung des Nebenwirkungsprofils der ausgewählten Medikamente 469
- 3.2.3 Vorgegebene „Schneidermaße“ im individuellen Fall (Eigenschaften von

3.3 Zukünftige Therapiestrategien bei immunsuppressiv wirkender Substanz

- 3.3.1 Vorbemerkung 501
- 3.3.2 Verhütung bzw. Mitigierung der Transplantatschädigung (Verhütung der Generation von „DAMPs“) 502
 - 3.3.2.1 Maßnahmen beim (hirntoten) Organspender 502

essive Medikamente 451

- 2.5.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 455
- 2.5.3 Malononitrilamide (MNA 715 = FK 778, MNA 279 = FK 779) 457
 - 2.5.3.1 Vorbemerkung 457
 - 2.5.3.2 Experimentelle Entwicklung 457
- 2.5.4 Brequinar Natrium 457
- 2.5.5 Ausblick: DHODH-Inhibitoren 457
- 2.5.6 Literaturverzeichnis zu Kapitel 2.5 458

Immunsuppression nach Organtransplantation –**III Angepasste immunsuppressive Therapie in der heutigen Zeit 3**

- Spender, Spenderorgan und Empfänger) 473
- 3.2.3.1 Typ der Organtransplantation 473
- 3.2.3.2 Immunologische Reaktivität des Empfängers und Möglichkeiten ihrer Evaluierung und Spezifizierung 474
- 3.2.3.3 Hohes Lebensalter: theoretische Aspekte 485
- 3.2.3.4 Vorliegen einer krankhaften Prädisposition oder einer manifesten Erkrankung bzw. prophylaktische Vermeidung einer bestimmten, bekannten Medikamenten-assoziierten Nebenerscheinung 490
- 3.2.3.5 Zeitphasen nach Organtransplantation 492
- 3.2.4 Ausblick 499

IV Organtransplantation mit Hilfe neuerer Substanzen 41

- 3.3.2.2 Maßnahmen im Rahmen der Organkonservierung 503
- 3.3.2.3 Therapie der reperfusionsbedingten Transplantatschädigung beim Empfänger 503

- 3.3.3 Verhütung der Aktivierung von Zellen der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger 505
 - 3.3.3.1 Vorbemerkung 505
 - 3.3.3.2 Blockade von Toll-like Rezeptoren 506
 - 3.3.3.3 Inhibition der Signalwege auf der Ebene der Signaltransduktion (Hemmung von Adaptermolekülen) 508
 - 3.3.3.4 Hemmung der Signalwege auf der Ebene der Transkription (Hemmung von Transkriptionsfaktoren) 508
 - 3.3.3.5 Inhibition der Botschaft (mRNA) und der nachfolgenden Translation 512
 - 3.3.3.6 Blockade von Zytokinen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Fusionsproteinen 519
 - 3.3.3.7 Blockade von Chemokinen und Chemokinrezeptoren 520

- 3.4 Allotoleranz in der Klinik: Stand der Dinge**
- 3.4.1 Allgemeines 569
- 3.4.2 Chimärismus und Allotoleranz 570
- 3.4.3 Intervention an der immunologischen Synapse: Blockierung von kostimulierenden und adhäsiven Molekülen 570

- 3.5 Literaturverzeichnis zu Teil 3 573**

- 4 Anhang: Therapie von Autoimmunerkrankungen**
- 4.1 Vorbemerkung 591**
- 4.2 Prinzipien der Therapie von Autoimmunerkrankungen**
 - 4.2.1 Vorbemerkung 593
 - 4.2.2 Bekämpfung der auslösenden Gewebeschädigung 596
 - 4.2.3 Interventionen auf der Ebene der Aktivierung von Zellen der angeborenen Autoimmunität und ihrer produzierten Mediatorsubstanzen 598
 - 4.2.4 Therapeutische Strategien am afferenten Schenkel der Autoimmunantwort 599

-
- 3.3.3.8 Blockade von Adhäsionsmolekülen mit monoklonalen Antikörpern 521
 - 3.3.3.9 Konklusion und Ausblick 522
 - 3.3.4 Verhütung der Aktivierung der adaptiven Alloimmunantwort und ihrer Auswirkungen beim Empfänger 523
 - 3.3.4.1 Vorbemerkung 523
 - 3.3.4.2 Blockade kostimulierender Interaktionen am afferenten Schenkel 524
 - 3.3.4.3 Inhibition von Adaptermolekülen bei signalisierenden Prozessen der T-Zell-Aktivierung 526
 - 3.3.4.4 Hemmung der Proliferationsvorgänge bei T- und B-Zellen 528
 - 3.3.4.5 Depletion von T- und B-Lymphozyten (Alemtuzumab – Rituximab) 534
 - 3.3.4.6 Veränderung des Migrationsverhaltens von Lymphozyten durch den S1P-Rezeptor-Agonisten FTY 720 544
 - 3.3.5 Konklusion und Ausblick 568

er Forschung 569

- 3.4.4 Intervention im Bereich des T-Zell-Rezeptors 571
- 3.4.5 T-Zell-depletierende Interventionen 571
- 3.4.6 Ausblick 571

erkrankungen

mmunerkrankungen 593

- 4.2.5 Therapeutische Strategien auf der Ebene der autoreaktiven T- und B-Zellen, ihrer Aktivierung und Proliferation 600
- 4.2.6 Therapeutische Strategien am effe-
renten Schenkel der Autoimmun-
antwort 601
- 4.2.7 Komplette Ausschaltung des defekten
erworbenen (autoreaktiven) Immun-
systems 602
- 4.2.8 Konklusion 603

4.3 Immunsuppressive Behandlung von Organen und Organsysteme 604

4.3.1 Vorbemerkung 604

4.3.2 Hämatologische Erkrankungen mit Autoimmuncharakter: aplastische Anämie, autoimmune hämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura 604

4.3.3 Autoimmunerkrankungen des Gastrointestinaltraktes: autoimmune Hepatitis, primär biliäre Zirrhose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa 606

4.3.4 Autoimmunität und das Herz: idiopathische akute Myokarditis, idiopathische akute dilative Kardiomyopathie 611

4.3.5 Renale Autoimmunerkrankungen: IgA-Nephropathie, membranöse Nephropathie, das idiopathische nephrotische Syndrom (Minimal-Change Nephropathie und fokale segmentale Glomerulosklerose), mesangiokapilläre Glomerulonephritis 613

4.4 Immunsuppressive Behandlung von Erkrankungen 628

4.4.1 Vorbemerkung 628

4.4.2 Systemischer Lupus erythematosus 628

4.4.3 Vaskulitiden 635

4.4.4 Sklerodermie 641

4.5 Ausblick 665

4.6 Literaturverzeichnis 666

n Autoimmunerkrankungen –

- 4.3.6 Autoimmunerkrankungen des Nervensystems: akute entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom), chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, periphere nervale Vaskulitis, autoimmune paraneoplastische Syndrome des zentralen und peripheren Nervensystems 616
- 4.3.7 Autoimmunerkrankungen der Haut: blasenbildende Dermatosen (u.a. Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, bullöses Pemphigoid) und autoallergische Erkrankungen der Haut (atopische Dermatitis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis) 618
- 4.3.8 Autoimmune Muskelerkrankungen: adulte Polymyositis, adulte Dermatomyositis, juvenile Dermatomyositis, juvenile Polymyositis, Einschlusskörperchen-Myositis, Myasthenia gravis 624

n systemischen Autoimmun-

- 4.4.5 Sjögren-Syndrom 644
- 4.4.6 Goodpasture-Syndrom 646
- 4.4.7 Multiple Sklerose 648
- 4.4.8 Rheumatoide Arthritis 653